

Année 1951

288

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RINCENT Roger-Henri

né le 10 juin 1925, à SAINT-DIZIER

Présentée et soutenue publiquement le

Etude sur l'utilisation de la Xylocaïne par voie intraveineuse en anesthésiologie

Président : Monsieur le Professeur Jean SENÈQUE

L'EXPANSION
SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
ÉDITEUR

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1951

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RINCENT Roger-Henri

né le 10 juin 1925, à SAINT-DIZIER

Présentée et soutenue publiquement le

**Etude sur l'utilisation de la Xylocaïne
par voie intraveineuse en anesthésiologie**

Président: Monsieur le Professeur Jean SENÈQUE

L'EXPANSION
SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
ÉDITEUR

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN

DOYEN

M. Léon BINET,
Membre de l'Institut

ASSESSEUR

M. Jean VERNE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRIN-
DEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU,
CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HART-
MANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LE-
MIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION,
MATHIEU, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE,
SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

I. — PROFESSEURS

	MM.		MM.
anatomie	OLIVIER (E)	Clinique des maladies men- tales et de l'encéphale . . .	DELAY (J.)
anatomie pathologique	LEROUX (R)	Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
stéréologie	GASTINEL (P)	Hôtel-Dieu	BÉNARD (H.)
ologie médicale	VERNE (J.)	Cliniques } Bichat	LAROCHE (Guy)
ncérologie médicale et so- ciale	HUGUENIN (R.)	médicales . . . } Cochin	HARVIER (P.)
cinologie	OBERLING (C.)	Pitié	LIAN (C.)
imie médicale	POLONOVSKI (M.)	Clinique médicale d'hydro- climatologie thérapeutique . .	JUSTIN- BESANÇON (L.)
niques } Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)	Clinique médicale propédeu- tique	PASTEUR VALLÉRY- RADOT (L.)
hirurgicales } St-Antoine	CADENAT (F.)	Cliniques } Tarnier	LANTUÉJOL (P.)
Cochin	MONDOR (H.)	obstétricales } Baudelocque } Port-Royal	LEVY-SOLAL (E.)
inique chirurgicale répara- rice et orthopédique	QUÉNU (J.)	Clinique ophtalmologique . .	PORTES (L.)
inique de cardiologie	MERLE	grique	VELTER (E.)
inique chirurgicale infan- ile et d'orthopédie	D'AUBIGNÉ (R.)	Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel). . .	LEMAITRE (F.)
inique de chirurgie pleu- o-pulmonaire	DONZELOT (E)	Clinique psychiatrique infan- tile	HEUYER (C.)
inique de la Tuberculose . .	FÈVRE (M.)	Clinique rhumatologique . . .	COSTE (F.)
inique de Neuro-chirurgie . .	MONOD (R.)	Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
	BERNARD (E.)	Clinique thérapeutique chi- rurgicale	SÉNÈQUE (J.)
	PETIT- DUTAILLIS (D.)	Clinique thérapeutique médi- cale	CHABROL (E.)
inique de puériculture . . .	LELONG (M.)	Clinique urologique	FÉY (B.)
inique des maladies cuta- ées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)	Embryologie	GIROUD (A.)
inique des maladies du ing	CHEVALIER (P.)	Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY (M.)
inique des maladies du sys- ème nerveux	ALAJOUANINE (T.)	Histologie	CHAMPY (C.)
inique des maladies des nfants	DEBRÉ (R.)		
inique des maladies infec- euses	MOLLARET (F.)		

	MM.		
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)	Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)	Physiologie	BINET (L.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART	Physique médicale	STROHL (A.)
	D'ALLAINES (F.)	Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
		Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch. DEBEYRE (J.) DELMAS (A.)	Parasitologie	BRUMPT (L.)
Anatomie pathologique	M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch. BUSSER (F.)	Parasitologie coloniale	CHABAUD
Bactériologie	FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)	Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.)
Biochimie médicale	BOURLIÈRE (F.) ETTORI (J.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LÉGER (L.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.)
Chimie médicale	JAYLE (M. F.) Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.)	Pathologie expérimentale	RUDLEP (J.-C.) VERNE (J.-M.) MERKLEN (P.)
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS (R.) BULLIARD (H.) Pr. s. ch.		BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (G.) FAUVERT (R.)
Histologie	COUJARD (R.) DESCLAUX (P.)	Pathologie médicale	HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) LAMY (H.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)		LAPLANE (R.) MARIE (J.)
Hygiène	BOYER (J.) DEPARIS (M.)		M ^{lle} LÉVY (J.) Pr. s. ch.
Médecine légale	DEROBERT (L.) GAULTIER (J.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.-H.)
Neurochirurgie	N...		BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
Neurologie	SEZE (S. DE) GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.)	Physiologie	
Obstétrique	MERGER (R.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)		
Ophthalmologie	OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)		
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.) Pr. s. ch. MADURO (R.)		

	MM.		MM.
	DOGNON (A.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	Pr. s. ch.	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)	Thérapeutique	BROUET
	GOURGEROT (L.)		chargé de l'en-
Psychiatrie	BARUK (H.)	Urologie	seignement.
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS Rappelés à l'Exercice pour le service des Examens

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale	BASSET (A.)	Obstétrique	LE LORIER (V.)
Obstétrique	BRINDEAU (A.)		VAUDESCAL (R.)
Clinique chirurgicale	GATELLIER (J.)		

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES chargés de cours de Clinique annexe à titre permanent

	MM.		MM.
	AMELINE (A.)		LENÈGRE (J.)
	FUNCK-		MARCHEL (G.)
	BRENTANO (P.)	Clinique médicale	MOUQUIN (M.)
Clinique chirurgicale	MÉNÉGAUX (G.)		SOULIÉ (E.)
	PATEL (J.)		DIGONNET (L.)
	SICARD (A.)	Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
	BOULIN (R.)		LACOMME (M.)
	BROUET (G.)	Clinique ophtalmologique . .	RENARD (G.)
Clinique médicale	CACHERA (R.)	Clinique oto-rhino-laryngolo-	
	DELARUE (A.)	gie	AUBIN (A.)
	GARCIN (J.)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENEAU (M.)		

Secrétaire de la Faculté J. MOREL

Secrétaire adjoint M^{re} CHANTREUIL (G.)

Bibliothécaire en chef Docteur A. HAHN

Bibliothécaires { M^{res} DUMAITRE (P.)
GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.),
LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153323_0030

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

A MA SŒUR,

A MA FAMILLE,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SENEQUE,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris,
Professeur de clinique thérapeutique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,

avec l'expression de notre très profonde gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse et pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service de Vaugirard.

A MESSIEURS LES CHIRURGIENS
DE L'HOPITAL DE VAUGIRARD :

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL ROUX,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL-FATIO,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR CHATELIN,
Chirurgien-assistant des Hôpitaux de Paris

AU DOCTEUR PIERRE HUGUENARD,
Assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux de Paris,

*à qui nous devons l'inspiration et le meilleur
de cette étude,
en témoignage de notre amical dévouement.*

A MES AMIS ANESTHÉSIOLOGISTES
DU CENTRE DE VAUGIRARD

A MONSIEUR ANDRÉ QUEVAUVILLER,

Docteur ès Sciences,

Chef des Travaux pratiques de pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie de Paris,

*qui a bien voulu nous conseiller et mettre à
notre disposition les documents fonda-
mentaux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. J. WAGNER,

*en souvenir d'une excellente année d'étude
passée dans son service.*

Etude sur l'utilisation de la Xylocaïne par voie intraveineuse en anesthésiologie

La Xylocaïne ou diéthylamino 2,6 diméthyl acétanilide est un composé synthétique nouveau, qui présente un ensemble de propriétés pharmacologiques tel que ses applications en clinique se sont rapidement imposées.

Elle a d'abord été utilisée exclusivement en anesthésie locale, où elle a donné des résultats très remarquables. Les différents auteurs estiment, en effet, qu'elle offre sur la procaine, elle-même, les principaux avantages suivants : action plus rapide, plus profonde et de plus longue durée, plus grande stabilité, absence d'action antisulfamide.

Puis on a songé, suivant une progression expérimentale naturellement calquée sur celle de la procaine, à tirer profit des effets très intéressants qu'elle est susceptible de procurer par voie intraveineuse dans la thérapeutique de certains syndromes médicaux et chirurgicaux de dystonie neuro-végétative. Il faut considérer, en effet, que, dans le domaine du système nerveux autonome, la Xylocaïne possède une action de stabilisation superposable à celle de la procaine. L'existence de ses propriétés analgésiantes doit, d'autre part, être mise en valeur.

L'anesthésiologiste pourrait donc disposer, en plus de la procaine, d'un nouveau corps : la Xylocaïne, présentant à la fois un pouvoir analgésique généralisé et des effets secondaires utiles apportant une plus grande sécurité immédiate et post-opératoire.

Mais les doses efficaces par voie intraveineuse doivent être administrées avec précaution pour ne pas risquer des incidents,

voire des accidents d'intoxication. Le traitement habituel de ces troubles comprend notamment l'injection intraveineuse d'un barbiturate à action rapide et l'insuflation d'oxygène. Si l'on admet, par ailleurs, que les effets faiblement hypotenseurs de la Xylocaïne peuvent être compensés par la perfusion intraveineuse d'un liquide de remplacement, on retrouvera successivement associés les éléments d'une anesthésie combinée fréquemment employée : perfusion, barbiturate, oxygène, pouvant, suivant les besoins de l'intervention, être complétés, par exemple, par une curarisation.

D'une part, il sera donc logique d'attendre de l'association Xylocaïne-pentothal une anesthésie de bonne qualité enrichie d'heureux effets (antichoc, protection cardio-vasculaire, broncho-dilatation) susceptible d'apporter une solution dans des cas difficiles à traiter.

Non moins intéressante nous est apparue, d'autre part, l'introduction de la Xylocaïne dans une association médicamenteuse ayant pour but principal la prophylaxie de la maladie opératoire par la recherche de la stabilisation du système nerveux autonome.

Dans la première partie de ce travail, nous nous proposons de retracer l'histoire de la Xylocaïne et surtout de préciser ses caractères pharmacodynamiques sur lesquels se fonde notre expérimentation.

Dans un deuxième chapitre, comme nous venons de l'annoncer nous exposerons deux aspects techniques de l'application de ce nouveau produit au domaine de l'anesthésie générale en montrant les conditions de son administration intraveineuse, les résultats obtenus et ses avantages éventuels sur la procaine.

Historique

En 1935, deux chimistes suédois, Erdtman et Lofgren, étudiant la synthèse d'alcaloïdes dérivés de l'indol, remarquèrent qu'un isomère de la gramine du seigle, la donaxine, appliqué sur la langue, avait un effet anesthésique local. En 1937, la synthèse de quatorze composés appartenant à cette série d'anilides était réalisée par Erdtman et Lofgren (12). Leurs propriétés anesthésiques établies par Von Euler (13) ne purent être utilisées en raison de leur action irritante. Mais la notion de propriétés anesthésiques locales dans la série des anilides devait être mise à profit par Lofgren et ses collaborateurs du service de chimie organique de l'Université de Stockholm. De nombreux composés furent préparés, Lofgren (43), Lofgren et Lundquist (45) et les relations entre certains caractères de constitution chimique et le pouvoir anesthésique étudiés en 1946. Lofgren et Fischer (46), Lofgren et Widmark (47). Quelques-unes de ces substances avaient, dès 1943, fait l'objet de recherches plus poussées, en particulier deux composés, dont quelques expériences préliminaires entreprises par Lofgren et Lundquist sur l'homme, avaient laissé entrevoir leurs qualités anesthésiques spécialement dignes d'intérêt. Ce sont :

- la diéthylamino 2,6 diméthylacétanilide, L.L. 30, ou *Xylocaïne*, synthétisée par Lofgren (45) en 1943, et dont les caractéristiques chimiques ont été publiées en 1946 (43).
- et la diéthylamino 2,4,6 triméthylacétanilide, L.L. 31.

Bien que L.L. 31 parût plus actif sur le nerf isolé, la *Xylocaïne* l'emporta pour son ensemble de qualités favorables, et son étude pharmacologique générale fut entreprise par Golberg (20), 1947 et (21), 1948. Cet auteur a établi que la *Xylocaïne* possède un pouvoir

anesthésiant local très élevé, une toxicité relativement faible et qu'elle n'a pas d'action irritante.

Jusqu'au début de l'année 1950, les applications cliniques de la Xylocaïne ont été essentiellement limitées au domaine de l'anesthésie locale.

Durant les années 1946 à 1948, les premiers essais cliniques ont été effectués à l'Hôpital Caroline, à Stockholm et à l'Institut Dentaire de cette ville.

T. Gordh (23-24-25), anesthésiologiste-chef de l'Hôpital Caroline, rapporte une très importante série d'observations. Il a utilisé la Xylocaïne pour :

- l'anesthésie d'infiltration, avec ou sans adrénaline.
- l'anesthésie tronculaire : (anesthésie mandibulaire, du plexus brachial, sacrale et paravertébrale).
- l'anesthésie rachidienne : (cystoscopies et intervention sur le périnée).
- l'anesthésie de surface : (intubations, bronchoscopies).
- l'analgésie thérapeutique : (blocage du sympathique, sciatique, lumbago, lithiases rénale et hépatique).

Dans sa conclusion, Gordh affirme que la Xylocaïne a une action puissante, rapide et prolongée et qu'elle constitue le plus idéal de tous les anesthésiques locaux connus jusqu'à présent.

Dabbs et Southworth (1) qui ont utilisé la Xylocaïne en chirurgie générale à l'U. S. Marine Hospital de Baltimore confirment cette opinion.

Des résultats analogues ont été rapportés par des expérimentateurs des Universités de Milan et de Turin Ciocatto (9), (10), de Michelis et Taccani (51).

En Suisse, Patry R. a obtenu également, en chirurgie générale, des résultats très satisfaisants.

Chirurgie dentaire.

D'importants travaux ont été effectués : ceux de Bjorn et Huldt (6) d'ordre expérimental. Ceux de Bremer et ses collaborateurs (7),

d'ordre clinique, portant sur 7.000 cas. Ces auteurs s'expriment ainsi : « L'effet anesthésiant de la Xylocaïne surpasse nettement celui de la procaïne... La Xylocaïne est facilement tolérée même par des sujets sensibles ».

L'opinion des Suédois a été confirmée par les essais effectués dans d'autres pays. Aux Etats-Unis, la Xylocaïne a été utilisée par Gruber du John Hopkins Hospital à Baltimore, par LLOYD et Blythe du Dental Service de l'U. S. Marine Hospital de la même ville, par Lazansky et Robinson du Tuft's Collège Dental School à Boston, par Lozier à New-York. En Suisse, J. Pautex (48) a obtenu des résultats excellents.

Obstétrique.

La Xylocaïne a été utilisée en particulier par Hanson et Hingson (33), U. S., et par Risholm (50), Suède, avec grand succès, en anesthésie caudale continue ou à dose massive, en anesthésie rachidienne et péridurale.

Les premières relations de l'injection intraveineuse de la Xylocaïne.

C'est au John Hopkins Hospital de Baltimore que devaient être recueillies les premières observations d'utilisation de la Xylocaïne par voie intraveineuse.

Dans un rapport préliminaire de Mai-Juin 1950 (52), Gibert, Hanson et Brown relatent 12 cas :

— 6, au cours de syndromes malins terminaux, où ils obtinrent un soulagement effectif de la douleur, après échec de la morphine.

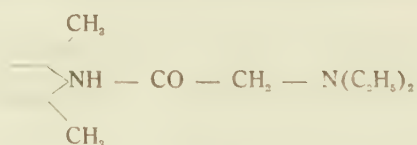
— 6, au cours d'accouchements où les parturientes ressentirent un soulagement considérable.

Ces auteurs poursuivent actuellement leurs expérimentations.

Propriétés physico-chimiques

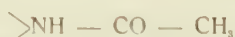
On prépare la Xylocaïne à partir de la diméthyl 2,6 chloracétanilide, que l'on obtient en traitant la diméthyl 2,6 aniline par le chlorure de chloracétyle en présence d'acide acétique. La diméthyl-chloracétanilide est traitée à l'ébullition, en milieu benzénique anhydre par la diéthylamine pendant 5 heures au réfrigérant à reflux. On obtient finalement la base qui, recristallisée dans l'éther de pétrole, donne de belles aiguilles incolores (P. F. = 67°-68°). Le chlorhydrate a un point de fusion = 128°-129°. Il est très soluble dans l'eau. La solution a une saveur amère.

La Xylocaïne, C 14. H 22. ON 2, est représentée par la formule développée suivante :



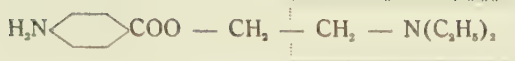
On peut la considérer comme la diéthylamino 2,6 xylidide (on voit apparaître ici le terme « xyl » qui a servi à la désignation du produit).

Il s'agit bien d'un dérivé de l'acétanilide diméthylé sur le noyau et aminé sur la chaîne latérale.



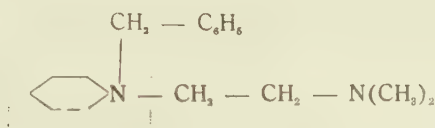
Acétanilide

Cette dernière particularité est commune avec la procaine qui est un para-amino benzoate (aniline avec un carboxyl en para), Quevauviller (49).



Procaïne

Il est également instructif de noter que la Xylocaïne dérive de l'aniline, comme l'Antergan, qui, outre ses propriétés antihistaminiques bien connues, a une activité anesthésique locale voisine de celle de la procaïne.



Antergan

La Xylocaïne possède une très grande stabilité. Elle supporte l'ébullition pendant huit heures avec de l'acide chlorhydrique à 30 % ou un chauffage prolongé en présence de potasse alcoolique sans décomposition. Les solutions de chlorhydrate sont, dans ces conditions, faciles à stériliser et peuvent être conservées plusieurs mois. Elles sont neutres et on peut ainsi préparer des solutions aqueuses à 0,50 %, à 1 % et à 2 %. Ces solutions sont présentées en petits flacons de 20 cc. Il existe également des flacons préparés à l'avance contenant 0,50 g. de Xylocaïne dans 500 cc. de sérum physiologique.

Propriétés pharmacodynamiques

Elles ont été établies principalement par Goldberg à Stockholm 1947-1948 (20-21) et par Frommel à Genève 1950 (18-19), qui les ont étudiées en les comparant à celles de la procaine.

Toxicologie.

La toxicologie de ce nouveau produit a été fixée en injections sous-cutanées et intraveineuses chez la souris et le lapin.

Par la voie sous-cutanée, avec des solutions à 0,50 %, la Xylocaïne a une toxicité voisine de celle de la procaine. Mais aux concentrations plus fortes (4 %), elle apparaît deux fois plus toxique.

Par injection dans la veine caudale de la souris, la toxicité est environ 10 fois plus grande que par la voie sous-cutanée.

Dans les deux cas, on observe que la toxicité de la Xylocaïne augmente progressivement en même temps que la concentration. Cet accroissement de toxicité en fonction de la concentration est plus marqué pour la Xylocaïne que pour la procaine. Ceci provient vraisemblablement de la grande stabilité de la Xylocaïne alors que la procaine est rapidement détruite dans l'organisme par une procainestérase.

La toxicité de la Xylocaïne intraveineuse est environ le double de celle de la procaine. Mais le rapport entre la puissance anesthésique et la toxicité permet de déterminer un coefficient de sécurité qui est particulièrement élevé pour la Xylocaïne. Le tableau symptomatique de l'intoxication aiguë est à peu près le même pour la Xylocaïne et la procaine. L'animal devient ataxique et perd ses réflexes pour une intoxication moyenne, alors que de fortes doses entraînent des crises épileptiformes et parfois la mort par arrêt cardiaque et respiratoire.

Action locale sur les muqueuses et le tissu sous-épidermique :

Comme la procaine, la Xylocaïne appartient au petit groupe d'anesthésiques locaux qui n'irritent pas les muqueuses. C'est ainsi que la Xylocaïne a pu être utilisée par Gordh avec succès pour les intubations trachéales et les bronchoscopies.

En injection sous-cutanée, l'action nécrosante éventuelle a été étudiée par le test sensible de l'oreille de lapin. Des solutions à 2 % de Xylocaïne ajustées à pH 5,8-5,9 ne furent jamais irritantes. Par contre, des solutions acides donnent de l'irritation.

Il est intéressant de noter que, les effets locaux étant nuls, on ne risquera pas non plus d'altérer les parois veineuses, comme nous l'avons vérifié dans notre expérimentation.

Action sur la pression artérielle :

Les effets tensionnels de la Xylocaïne par voie veineuse ont été enregistrés chez le lapin endormi à l'uréthane, ou chez le chat anesthésié au chloroforme. La pression artérielle est abaissée de 2,5 à 4 cm. de mercure avec 2 à 7 mg. par kg. de Xylocaïne, et de 2 à 3 cm. de mercure avec les mêmes doses de procaine. L'hypotension est la même après bivagotomie ou injection d'atropine, elle n'est donc pas d'origine vagale.

Effets neuro-végétatifs.

On sait que la procaine est passée du domaine de l'anesthésie locale à celui d'un agent thérapeutique des syndromes neuro-végétatifs médicaux et chirurgicaux.

Le Professeur Hazard R. (Paris) et ses collaborateurs ont démontré que la procaine est une substance antiacétylcholinique, antihistaminique et antiadrénalitique.

Connaissant la communauté d'action en tant qu'anesthésique local, il était logique de se demander si la Xylocaïne participait également à cette action neuro-végétative.

L'influence de la Xylocaïne sur le système nerveux autonome a été très bien étudiée par Ed. Frommel, Beck et Valette (18). Deux séries de techniques ont été employées, celles s'adressant à un organe détaché, celles s'adressant à un système.

Exploration du facteur acétylcholinique

I. — TECHNIQUES S'ADRESSANT A UN SYSTÈME

1°) *Aérosol à l'acétylcholine et influence de la Xylocaïne et de la procaine sur cette épreuve vagale :*

Le cobaye, soumis à un aérosol à l'acétylcholine, réagit par de l'asthme, puis par une fermeture de la lumière bronchique qui crée l'épilepsie anoxémique.

Le temps d'apparition de cette réaction s'allongera d'autant plus que l'anesthésique a une action antiacétylcholinique plus grande. L'action antiacétylcholinique au niveau des bronches est très prononcée pour la Xylocaïne et l'emporte sur celle de la procaine.

2°) *Influence de la Xylocaïne sur l'hypotension acétylcholinique du rat :*

L'expérimentateur étalonne l'action d'une dose minime d'acétylcholine, puis, ce test acquis, recherche l'influence de l'anesthésique dans le temps et sur la profondeur de l'hypotension primitive. Le résultat de ces expériences s'inscrit par une action antiacétylcholinique pour la Xylocaïne et pour la procaine, mais la neutralisation de l'hypotension vagale n'est pas complète et ne se révèle que plusieurs minutes après l'injection intracardiaque ou intrapéritonéale de la Xylocaïne. Il en est de même pour la procaine.

II. — TECHNIQUE S'ADRESSANT A UN ORGANE ISOLÉ

Elle comprend quatre temps :

- 1°) étalonner la réaction d'un iléon de souris à l'acétylcholine ;
- 2°) remplacer le bain par une solution déterminée de Xylocaïne, ou de procaine ;
- 3°) réétalonner la contraction acétylcholinique ;
- 4°) laver et tester à nouveau la vitalité ou la réversibilité de la réaction iléale à l'acétylcholine.

La réponse est que la Xylocaïne, comme la procaine, est fortement antiacétylcholinique sur l'organe détaché.

Exploration du facteur histaminique

I. — TECHNIQUES S'ADRESSANT A UN SYSTÈME

1°) *Aérosol à l'histamine et influence de la Xylocaïne et de la procaine sur cette épreuve :*

La Xylocaïne n'exerce pas d'action antihistaminique au niveau des bronches du cobaye, à l'encontre de la procaine.

2°) *Influence de la Xylocaïne sur l'hypotension histaminique du rat :*

La Xylocaïne, comme la procaine, ne neutralise pas l'hypotension histaminique chez le rat.

II. — TECHNIQUE S'ADRESSANT A UN ORGANE

Au cours des expériences il a été noté que la Xylocaïne exerce par elle-même une action contracturante sur le muscle iléal de cobaye, contraction qui n'est pas toujours réversible. Le même phénomène se produit avec la procaine mais il est alors spontanément réversible.

La Xylocaïne ne semble pas exercer d'action antihistaminique sur l'iléon de cobaye détaché, alors que la procaine inhibe la contraction histaminique.

Il est curieux de noter ici que la Xylocaïne ne jouit d'aucune propriété antihistaminique alors qu'elle dérive de l'aniline comme l'antergan ainsi que nous l'avons souligné dans le chapitre des propriétés physico-chimiques.

Exploration du facteur adrénalinique

Influence de la Xylocaïne sur l'hypertension adrénalitique du rat.

La Xylocaïne, comme la procaine, diminue l'hypertension due à l'injection intraveineuse de l'hormone medullo-surrénale, mais cette action ne se manifeste que plusieurs minutes après l'injection de l'anesthésique par voie intracardiaque.

Influence de la Xylocaïne sur la contraction adrénalinique de la vésicule seminale du cobaye.

La Xylocaïne, comme la procaine, à diverses concentrations, n'a donné aucun résultat sur la contraction adrénalinique de la vésicule séminale du cobaye.

La Xylocaïne est donc antiadrénalinique faible, mais non adrénolytique.

En effet, Goldberg a signalé que, chez le lapin, l'association Xylocaïne à 2 % et adrénaline 10 — 5 produit en gros le même effet que l'association procaine 2 % + adrénaline 10 — 5, à savoir une hypertension de 1,5 à 3 cm. de mercure.

A. Quevauviller a étudié chez le chien bivagotomisé au cou, en respiration artificielle, l'action de mélanges Xylocaïne + adrénaline sur la tension carotidienne et la vasomotricité rénale. L'injection intrasaphène de 5 γ /kg. d'adrénaline en présence de 0,5 ou 1 % de Xylocaïne provoque une hypertension un peu plus lente à s'établir mais de même intensité que l'injection d'adrénaline seule. On observe une nette constriction rénale qui est la même dans les deux cas. En présence de 2 % de Xylocaïne, l'hypertension et la vasoconstriction adrénaliniques sont diminuées de 10 % environ. Ainsi, la Xylocaïne, comme la procaine, injectée en même temps que l'adrénaline, provoque une légère diminution de l'hypertension adrénalinique, mais il ne s'agit pas d'une action adrénolytique.

En conclusion, malgré une constitution chimique très différente, la Xylocaïne possède des points d'attaque pharmacodynamiques assez semblables à ceux de la procaine. Il convient d'indiquer ici quelles sont les principales manifestations des effets antiacétylcholinique et antiadrénalinique de la procaine.

Effet anti-acétyl-cholinique :

- sur le cœur : section des nerfs extrinsèques et effet anti-fibrillant.
- sur l'appareil respiratoire : bronchodilatation, suppression du bronchospasme.

Effet sympatholytique :

- action antiadrénalinique : inhibition du tonus constricteur des vaisseaux (effet antichoc, effet diurétique).
- mais non adrénalytique : exagération des effets vaso-triceurs et hypertenseurs de l'adrénaline.

En revanche, la Xylocaïne n'a aucun effet antihistaminique.

Effets analgésiques.

De même que certains anesthésiques généraux sont doués d'un pouvoir anesthésiant local (trihométhanol), de même, certains anesthésiques locaux, comme la procaine en particulier, sont doués, injectés par la voie intraveineuse, d'un pouvoir analgésique central.

Les effets analgésiques de la Xylocaïne intraveineuse ont été étudiés pour la première fois au John Hopkins Hospital à Baltimore par Gilbert, Hanson et Brown (52). Ces auteurs dans une communication préliminaire, portant sur 12 cas, rapportent les faits suivants :

— dans 6 observations, chez des cancéreux au dernier stade très peu soulagés par des doses fortes et répétées de morphine la Xylocaïne intraveineuse diminue, puis fait disparaître la douleur bien avant que les malades ne deviennent inconscients ;

— dans 6 autres observations, en analgésie obstétricale, une diminution très satisfaisante des douleurs du travail fut obtenue par l'administration de Xylocaïne intraveineuse, qui permet également de pratiquer une application de forceps sans douleur pour la parturiente.

Le mécanisme de cet effet analgésiant de la drogue donnée par voie intraveineuse n'est pas déterminé. Il est probablement à prédominance centrale.

Métabolisme de la Xylocaïne.

La destinée de la Xylocaïne dans l'organisme n'a malheureusement pas encore été étudiée. C'est un composé d'une stabilité extraordinaire, ce qui expliquerait l'étalement des effets et qui ne

semble pas devoir être soumis comme la procaine à une hydrolyse sanguine par une estérase spécifique. Il serait cependant très utile de rechercher, comme pour la procaine, la possibilité d'accumulation toxique lorsque l'injection de Xylocaïne suit l'administration de néostigmine ou d'éserine.

Xylocaïne et sulfamides.

Alors qu'il est admis qu'il existe un antagonisme réciproque entre procaine et sulfamides, la Xylocaïne présente l'avantage de ne pas avoir d'action antisulfamide.

Xylocaïne et barbiturates.

Il existe un antagonisme certain entre Xylocaïne et barbiturates. De petites doses de ceux-ci suffisent pour juguler les crises convulsives de la Xylocaïne.

L'intoxication par la Xylocaïne.

Avant d'étudier les applications cliniques, il est indispensable de fixer les conditions, les manifestations et le traitement de l'intoxication par la Xylocaïne.

Les facteurs de toxicité.

La toxicité de la Xylocaïne dépend de :

— la concentration des solutions : les risques diminuant avec la dilution ;

— la voie de pénétration : d'après l'étude sur l'animal — Goldberg (12) — la toxicité par voie veineuse serait environ dix fois plus grande que par voie sous-cutanée ;

— la vitesse d'injection.

— la tolérance individuelle du sujet : si la sensibilisation à la procaine est exceptionnelle, Fraser (15-16), la tolérance à la Xylocaïne est encore plus grande, et elle peut être employée sans risque chez des patients sensibles à la procaine, de même que par certains opérateurs allergiques à la procaine, Graffner (26).

Signes de l'intoxication aiguë par la Xylocaïne.

On admet que les accidents sont dus à une intoxication du système nerveux central et peuvent entraîner des troubles allant jusqu'au collapsus circulatoire et respiratoire.

Dans les cas bénins, il y a seulement sensation de malaise, anxiété, agitation, vertige.

Dans les cas sérieux, on assisterait à la perte de conscience, à des convulsions et au collapsus.

Les auteurs américains ont observé un seul accident après une administration rapide (plus de 100 g./minute-xylo 0,50 %), se traduisant par vomissements, contractions de la face, clonus du pied. Il a suffi de ralentir le rythme de la perfusion.

Traitement de l'intoxication aiguë par la Xylocaïne.

C'est le même que pour l'intoxication procainique. Selon la gravité et successivement :

- arrêt de l'injection,
- tête basse,
- vasoconstricteurs,
- oxygénothérapie,
- barbiturate à action rapide par voie intraveineuse.

Intoxication chronique.

A notre connaissance, la toxicité chronique n'a pas été étudiée. Pourtant, comme il s'agit d'un anilide, il serait intéressant de savoir quelles sont les réactions hématologiques éventuelles provoquées par ce produit, bien que les injections répétées soient peu fréquentes en clinique, A. Quevauviller (49).

Au début de notre expérimentation, pour plusieurs malades nous avons pratiqué des examens hématologiques de contrôle dans les suites opératoires. En aucun cas, nous n'avons trouvé d'anomalie susceptible d'être attribué à la Xylocaïne. Il est vrai que celle-ci n'avait été administrée qu'une seule fois pour chaque malade.

Ainsi, les effets analgésiants de la Xylocaïne intraveineuse et

ses effets neuro-végétatifs devaient tout particulièrement susciter l'attention de l'anesthésiologiste. Les techniques utilisées tiendront le plus grand compte des propriétés pharmacodynamiques sur lesquelles nous nous sommes volontairement étendus.

Les règles générales à observer sont les suivantes :

- la Xylocaïne doit être administrée en solution très diluée, lentement en perfusion goutte à goutte ;
- il y a intérêt à lui associer des barbiturates ;
- une bonne oxygénation est indispensable.

Posologie de la Xylocaïne intraveineuse.

Dans les douze cas mentionnés précédemment, les auteurs américains ont employé une solution à 0,50 g. % de Xylocaïne dans du sérum physiologique. Ils ont établi qu'un débit de 80 gouttes par minute donné même pendant une courte période amène un soulagement très notable de la douleur. Avec cette méthode, ils obtiennent, en utilisant au total moins d'un gramme de Xylocaïne, non seulement une sédation de la douleur, mais aussi une anesthésie complète de la peau.

Une première estimation théorique de la dose efficace de Xylocaïne doit être fondée sur les données expérimentales concernant la toxicité et la puissance de ce produit comparées à celles de la procaine. Puisque, d'une façon générale, la Xylocaïne semble être environ deux fois plus toxique et deux fois plus puissante que la procaine, la dose moyenne active devrait correspondre environ à la moitié de la dose utile de procaine.

Nous avons, en pratique, procédé très prudemment en laissant couler des perfusions de concentrations différentes à des vitesses variées et en observant les réactions des sujets.

Avec une dilution à 0,50 g. %, utilisée dans cinq cas, l'effet analgésiant et hypnogène nous a paru long à s'installer et un peu trop léger.

En revanche, avec une solution à un gramme pour mille, assez rapidement, en 20 à 30 minutes suivant les sujets, 250 à 300 cm³

de la perfusion s'étant écoulés, nous provoquions un état crépusculaire profond. Mais, dans les cinq cas étudiés, avec cette dose, nous avons observé une dépression post-opératoire trop marquée et trop prolongée.

Cherchant à obtenir les effets utiles avec la plus petite quantité possible de produit et la plus grande dilution, nous avons fini par utiliser, comme dose moyenne efficace pour un adulte : 0,60 g. de Xylocaïne pour 1000 cc. de solution administré en deux heures en moyenne.

La dose totale employée est donc voisine de celle admise par les chercheurs du John Hopkins Hospital, mais nous utilisons une dilution dix fois plus grande. Cette différence peut s'expliquer par le fait que pour les auteurs américains il s'agissait d'injecter la Xylocaïne seule, dans six cas pour suppléer à la morphine, dans six autres cas pour procurer une analgésie obstétricale, tandis que nos techniques tendent, en faisant participer la Xylocaïne à une synergie médicamenteuse, à donner un sommeil chirurgical calme et sûr, ayant les qualités requises à la fois par l'opérateur et par le réanimateur.

Choix du liquide de perfusion.

Il est permis de penser que la Xylocaïne pourrait être introduite dans une perfusion de sang sans être hydrolysée comme cela se produit rapidement pour la procaine.

Il paraît inutile d'utiliser le Subtosan en tant que solvant retard puisque la Xylocaïne procure d'elle-même des effets étalés très probablement du fait de sa très grande stabilité.

Mieux vaut faire profiter l'organisme d'un apport antitoxique et calorique non négligeable : le sérum glucosé légèrement hypertonique 10 % sera le liquide de choix.

Nous préparons, extemporanément, avec ce sérum glucosé, une solution à 0,60 pour ‰ le plus souvent en ajoutant 30 cm³ de Xylocaïne à 2 % dans un litre de sérum.

Les effets neuro-végétatifs et analgésiques de la Xylocaïne ont été utilisés dans deux groupes de techniques.

D'une part, il nous a été possible d'introduire la Xylocaïne dans une combinaison médicamenteuse ayant essentiellement pour but la stabilisation du système nerveux autonome.

D'autre part, nous avons associé Xylocaïne et pentothal selon deux méthodes. On peut, en effet, utiliser la Xylocaïne comme complément de l'anesthésie pour prévenir les troubles neuro-végétatifs, ou bien, on peut la considérer comme élément de base dans l'anesthésie en l'utilisant essentiellement pour ses propriétés analgésiques.

Dans un cas comme dans l'autre, les techniques que nous allons exposer tendent à l'application rationnelle des données pharmacodynamiques.

La Xylocaïne dans une anesthésie potentialisée ayant pour but la prévention des déséquilibres neuro-végétatifs opératoires.

Dans la genèse de la plupart des troubles qui constituent la maladie opératoire, le rôle joué par le système nerveux autonome est fondamental. Est-il possible de faire pendant l'intervention la prophylaxie des troubles per et post-opératoires d'origine neuro-végétative ?

Les résultats des recherches effectuées dans ce sens à la clinique thérapeutique chirurgicale de Vaugirard (Paris), à la suite des travaux de Laborit en particulier, ont déjà fait l'objet d'une communication à la Société Française d'anesthésie et d'analgésie (Huguenard P., « Anest. et Analg. », VIII, 1, févr. 1951). Aussi, pour ne pas sortir de notre sujet, nous nous bornerons à dégager le rôle que la Xylocaïne pourrait jouer dans la réponse à ce problème-clé de la réanimation.

Nous ne disposons d'aucune drogue ayant à elle seule un effet de stabilisation neuro-végétative parfait, même administrée à des doses élevées. Il faut donc recourir à l'association de plusieurs médicaments qui, utilisés à de très faibles doses, se complèteront et se potentialiseront entre eux.

Pour modérer les effets des différents médiateurs neuro-végétatifs on peut agir à tous les niveaux de l'arc réflexe. Les moyens dont nous disposons sont les suivants :

Action sur les voies centripètes par :

- les anesthésiques locaux,
- la réfrigération,
- la procaine intraveineuse qui a un effet local dans la zone opératoire.

Action sur les centres par :

- les barbiturates,
- la morphine et ses dérivés,
- la procaine.

Action sur les synapses :

- tétraéthylammonium,
- curarisants,
- diparcol,
- procaine,

Action sur les effecteurs :

- atropine,
- antihistaminiques,
- certains spasmolytiques tels que le Dolosal,
- procaine.

Il ressort de cette énumération que la procaine exerce son action à tous les niveaux. Etant donné la communauté des propriétés pharmacodynamiques il est très vraisemblable que la xylocaïne puisse représenter un autre agent stabilisateur capable de procurer sensiblement les mêmes effets que la procaine.

Un ensemble de drogues « lytiques » comprenant, en plus de la perfusion de procaine, morphine, atropine, Phénergan, Diparcol, Dolosal, Flaxedil a été utilisé dans plus de 100 cas. Cette combinaison s'est montrée capable de donner : état crépusculaire myo-résolution, analgésie complète, amnésie totale, si bien que, sans utiliser

aucun véritable anesthésique, on procure au sujet un état très proche de celui où il se trouve sous anesthésie générale.

Après avoir éliminé les facteurs autres que les stimuli chirurgicaux capables de donner des irrégularités circulatoires, les troubles discrets traduisant une stabilisation neuro-végétative insuffisante ont été enregistrés dans 8 % des cas seulement.

La xylocaïne a été utilisée dans 10 cas en association médicamenteuse, exactement à la place de la procaïne.

La technique a été la suivante :

— Prénarcose, une heure avant, par voie intra-musculaire :

- | | |
|-------------------|---------------------|
| — Phenergan | cinq centigrammes |
| — Morphine | un centigramme |
| — Atropine | un demi-milligramme |

— Perfusion (sérum glucosé 10 %, xylocaïne 0,50 à 1 g.) mise en route au lit du malade une demi-heure avant l'intervention.

- Diparcol 0,25 g. / dans le tuyau de la perfusion, 10 minutes
- Dolosal 0,10 g. { avant l'opération, au lit du malade.

— En salle d'anesthésie :

— Flaxedil : 1 mg/kg. dans le tuyau de la perfusion.

-- Intubation trachéale après pulvérisation glottique, sous contrôle de la vue.

-- Oxygène en circuit demi-ouvert. Le cas échéant, respiration assistée.

Parfois, analgésie complémentaire, au moment des temps plus douloureux, par le protoxyde d'azote à 60 %.

TABLEAU I

INTERVENTIONS PRATIQUES AVEC LA XYLOCAINE EN ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE

— Gastrectomie.

— Homme de 28 ans — anastomose gastro-jéjunale sous mésentérique.

— Rectum.

1 — Homme, 49 ans, résection abdomino-périnéale.

2 — femme, 68 ans, coronarite, résection abdomino-périnéale, hystérectomie totale, colpectomie postérieure.

— Gastrostomie transpylorique.

— Homme, 62 ans. Cancer œsophage au 1/3 moyen. Etat général ne permettant pas une intervention importante.

— Fistule du grêle et appendicectomie.

— Femme, 34 ans.

— Hernie diaphragmatique par le hiatus œsophagien.

— Homme, 46 ans. Thoracotomie 8^e espace.

— Exploratrice cancer recto-sigmoïdien.

— Femme, 53 ans.

— Exploratrice cancer de l'ampoule rectale.

— Femme, 64 ans, anus iliaque définitif.

— Exploratrice cancer du côlon droit.

— Femme, 54 ans.

— Exploratrice.

— Homme, 48 ans — mésentérite scléreuse — libération d'adhérences — appendicectomie.

Il faut noter que ces opérés étaient souvent des malades âgés, en mauvais état général (5 cancéreux), justiciables d'interventions graves et de longue durée. Ces caractères étaient autant de justifications pour l'emploi de la xylocaïne dont les indications sont similaires à celles de la procaine.

Les résultats per-opératoires

But principal : stabilisation neuro-végétative.

Plusieurs éléments permettent d'apprécier son importance.

- l'aspect du sujet en fin d'intervention :
teint, éclat des yeux, tension du globe oculaire, réponse à la pression digitale de la peau, gonflement des veines périphériques, pression veineuse (vitesse d'écoulement de la perfusion).
- caractères du pouls : dépressibilité, régularité, rythme.
- caractères de la respiration : amplitude, régularité, rythme.
- mais surtout les courbes inscrivant la hauteur de la tension artérielle (Max. et Min.) et le rythme du pouls.

Ces courbes doivent être interprétées. Les troubles d'origine respiratoire sont capables de les modifier profondément. Ce fut le cas dans l'observation n° 727.

Mme A. — 68 ans, coronarite cancer du rectum.

Le changement de position de l'opérée, au début du temps péri-néal, semble provoquer une hypotension marquée (de 20 à 9 TA. Mx) qui pourrait faire penser à l'insuffisance de stabilisation. En réalité cette hypotension a été précédée d'une élévation soudaine de la pression artérielle en rapport avec une période d'hypoventilation (hypoxie et rétention de CO²) déclenchée par une réinjection curarisante. La réalisation d'une hyperventilation par « respiration assistée » coïncide avec la chute tensionnelle vers le niveau normal et l'explique très probablement.

Après avoir écarté les principaux facteurs (autres que les sti-

muli chirurgicaux) capables d'influencer les éléments d'appréciation, il est permis de penser que la Xylocaïne a une action semblable à celle de la procaïne.

Par ailleurs les effets hypnogènes sont constants procurant au patient un état crépusculaire.

L'analgésie est très nette et due certainement pour la plus grande part à la Xylocaïne.

Le relâchement musculaire est très satisfaisant.

Les résultats post-opératoires

La période pendant laquelle le malade sort de l'état crépusculaire n'est pas désagréable, d'autant moins que les effets analgésiques continuent à s'exercer pendant plusieurs heures, effets plus prolongés que ceux de la procaine.

L'extubation a lieu sur la table d'opération ; le malade déglutit, tousse et expectore d'autant plus facilement qu'il souffre peu.

L'amnésie post-opératoire est totale.

Respiration, pouls et tension artérielle sont bons.

Pas de vomissement.

L'anesthésie combinée Xylocaïne-Pentothal

Si l'on veut profiter, dès le début de l'intervention (et en particulier au moment de l'intubation trachéale) des effets neuro-végétatifs de la Xylocaïne, il faut mettre en route la perfusion au lit du malade 30 à 40 minutes avant l'opération. Le barbiturate pourra être associé à cette perfusion sous forme de solution concentrée (5 %) donnée par fractions, à la demande.

Mais on pourra aussi le mettre en solution dans la perfusion, dès le début, — ce qui assure la prophylaxie des accidents de surdosage — et obtenir ainsi une anesthésie de base par le mélange Xylocaïne + barbiturate.

Choix du barbiturate.

Il faut naturellement préférer les thio-barbiturates. Nous avons employé le pentothal dans presque tous les cas. Une seule fois, nous avons utilisé le kemithal dont il faut doubler les doses et qui est moins dépresseur respiratoire.

Posologie du barbiturate.

Lorsque nous voulons réaliser une anesthésie de base, à 0,60 g de Xylocaïne, nous associons 0,60 de pentothal. Le liquide ne présente aucun louche.

La Xylocaïne comme complément de l'anesthésie par un barbiturate

L'agent anesthésique principal est un barbiturate : pentothal presque toujours. La Xylocaïne a un rôle complémentaire pour prévenir les réflexes déclenchés par l'intubation trachéale (effet vagolytique) pour faire la prophylaxie du choc, des troubles cardio-vasculaires, en un mot, pour simplifier la maladie opératoire.

Dans six cas, nous avons administré le pentothal à la demande, par le tuyau de la perfusion de Xylocaïne installée à l'avance. Durant les 30 à 40 minutes pendant lesquelles s'écoulent environ 300 cc. de la solution, nous avons pu observer le comportement des sujets sous l'action de la Xylocaïne seule.

Les malades deviennent peu à peu somnolents et se trouvent dans un état très calme au bout de 15 à 30 minutes selon les réceptivités individuelles. Leur coloration reste normale. Leur respiration est ample et régulière. Le pouls, la tension artérielle ne subissent pas de variation notable.

Les malades répondent aux interrogations fortes et ne manifestent pas d'angoisse, mais au contraire, une sorte de tranquillité euphorique. Nous n'avons observé d'agitation dans aucun cas.

Les résultats per et post-opératoires sont dans l'ensemble satisfaisants. Pour les illustrer, nous présenterons l'observation la plus défavorable des six cas envisagés.

TABLEAU II

INTERVENTIONS PRATIQUÉES AVEC L'ASSOCIATION XYLOCAÏNE-PENTOTHAL

I. — *La Xylocaïne comme complément de l'anesthésie par les barbiturates.*

— *Trois gastrectomies :*

- 1) homme, 48 ans (ulcus double pylorique et de la petite courbure) — subtotale ;
- 2) femme, 42 ans. Sténose du pylore par ulcus du duodénum — subtotale ;
- 3) homme, 58 ans. Ulcus — subtotale.

— *Cancer du côlon gauche. Exploratrice.*

Femme, 62 ans.

— *Thoracotomie exploratrice — 8° espace — et gastrotomie.*

Homme, 58 ans. Cancer de l'œsophage au 1/3 inférieur.

— *Cancer du sein.*

Haldster, 34 ans.

— *Enclouage du col du fémur.*

Femme, 82 ans (Xylocaïne-kémithal).

II. — *L'anesthésie de base pentothal-Xylocaïne.*

— *Gastro-entérostomie.*

Homme, 41 ans.

— *Exploratrice — Libération d'adhérence après gastrectomie.*

Femme, 40 ans.

— *Hystérectomie totale : 47 ans.*

— *Hystérectomie subtotale : 45 ans.*

Feuille d'anesthésie n° 936.

Mme B., 34 ans. Intervention pour tumeur maligne du sein droit.

Etat préopératoire :

- Ablation du sein gauche, il y a un an.
- Tuberculose pulmonaire depuis six mois, non bacillifère traitement médical.
- Maigreur, asthénie.
- Anémie : G. R. 2.600.000, HB. : 60 %.
- Leucoytose : 8.600.
- Urée sanguine : 0,35.

Intervention : Professeur SENÈQUE.

- 1. — Biopsie
 - 2. — Haldsted
- { durée 1 heure 20 minutes

Prénarcose intramusculaire	phenergan	0,05 g.
	morphine	0,01 g.
	atropine	0,0005

Perfusion de Xylocaïne (0,50 %) mise en route au lit de la malade. Somnolence. Calme. Pouls et T. A. stables. 400 cm³ écoulés en 40 minutes.

Immédiatement avant l'incision (11 h. 05).

- pentothal : 0,30 g. à 5 % dans le tuyau de la perfusion ;
- protoxyde d'azote - oxygène : 50 % ;
- circuit 1/2 ouvert.

A 11 h. 20, avant l'ablation : pentothal 0,20 g.

Jusqu'ici, pouls et tension artérielle constants.

Après l'ablation, le pouls s'accélère, la T. A. tombe de 11-8 à 10-7,5. Légère cyanose.

Perfusion accélérée, oxygène pur, puis arrêt de la perfusion de Xylocaïne qui est remplacée par du sang conservé — isogroupe. La T. A., après être descendue et s'être légèrement pincée à 8-6, remonte à 10-8 et s'y maintient. La perfusion de Xylocaïne est reprise.

A 12 h. 10 pour suture cutanée : pentothal 0,20 g. La malade commence à se réveiller sitôt l'opération terminée. A 14 h. elle peut parler, elle ne souffre pas. La T. A. est remontée à 12-8. L'analgésie devait continuer jusque vers 18 h. Les suites opératoires furent bonnes.

Il faut reconnaître qu'il s'agissait d'une malade en très mauvais état général soumise à une intervention importante. L'atteinte très grande du territoire cutané nous a permis de nous rendre spécialement compte que l'anesthésie fut toujours suffisamment profonde et pourtant il ne fut utilisé au total que 0,70 g. de pentothal et 0,50 g. de Xylocaïne pour une durée de 80 minutes.

Dans ce paragraphe de l'emploi de la Xylocaïne comme complément à l'anesthésie par un barbiturate, une mention spéciale doit être faite pour l'anesthésie d'une femme de 82 ans en vue d'un enclouage du col du fémur (feuille d'anesthésie n° 530). Le pentothal avait été remplacé par du kémithal, moins dépressur respiratoire, et la perfusion de Xylocaïne était à 1 g. ‰.

La prémédication, étant donné l'âge, ne comportait pas de morphine, seulement un demi-milligramme d'atropine. L'intervention dura 50 minutes.

Circuit 1/2 ouvert.

Protoxyde d'azote - oxygène : 50 ‰.

Kémithal à 10 ‰ : 1,70 g. au total.

Une baisse légère et fugace (12-7 à 10-6) de la tension artérielle fut notée au moment de l'incision. A la fin de l'intervention, l'opérée était en très bon état, elle reprit conscience rapidement et elle bénéficia d'une analgésie qui s'étala sur 8 heures environ. Les suites opératoires furent excellentes, sans complications pulmonaires.

En somme, dans les six cas observés, la Xylocaïne, d'une part, semble avoir atteint son rôle neuro-végétatif chez des malades fragiles, pour des interventions importantes et de longue durée et, d'autre part, elle conjugue ses effets analgésiques à l'action de l'anesthésique principal, dont la dose peut être diminuée (0,50 en moyenne pour une heure, 0,70 g. pour deux heures).

L'anesthésie de base Xylocaïne-Pentothal

La perfusion comprend un mélange de Xylocaïne et de pentothal en quantités égales, 0,60 g. de chaque.

Elle est mise en route au lit du malade, 30 à 40 minutes avant l'intervention. Pendant ce laps de temps, 250 cm³ à 300 cm³ s'écoulent en moyenne. La perfusion est continuée pendant l'intervention ; elle peut céder la place provisoirement, ou définitivement à une perfusion de sang.

Déroulement de l'anesthésie.

Le malade plonge peu à peu dans une somnolence agréable. Son pouls et sa tension restent très stables

Le malade est très calme. Sa respiration est ample et régulière.

Compléments de l'anesthésie de base penthotal-Xylocaïne.

Dans nos observations, l'anesthésie complémentaire comprend :

— une petite dose supplémentaire de pentothal à 5 % (0,10 à 0,30) dans le tuyau de la perfusion ;

— un curarisant : le flaxédil ;

— intubation trachéale à vue, facile, accompagnée d'un minimum de réflexes trachéo-laryngés ;

— un complément gazeux : soit oxygène pur, soit protoxyde d'azote (50 % en moyenne) et oxygène.

Résultats de l'anesthésie de base par le mélange Xylocaïne-pentotal :

- induction agréable ;
- intubation trachéale facile, diminution des réflexes glottiques ;
- analgésie correcte et prolongée de 2 à 8 h. (1 à 5 h. pour la procaïne) variable suivant la résistance du sujet, l'intensité des stimuli douloureux, et le moment où la perfusion a cessé ;
- prévention des accidents cardio-vasculaires ;
- amélioration de la ventilation pulmonaire (prophylaxie de l'atélectasie) ;
- pas de vomissements ;
- réveil calme ;
- amnésie post-opératoire nette. Les malades ne gardent pas le souvenir de leur transport en salle d'anesthésie.

Il semble donc que, dans cette méthode également, les effets neuro-végétatifs — que l'on était en droit d'attendre d'après les données pharmacodynamiques — se soient montrés efficaces. Une fois encore, la Xylocaïne paraît avoir une action égale à celle de la procaïne et en ce qui concerne la durée de l'analgésie post-opératoire sensiblement plus marquée.

Conclusion

L'étude de la pharmacologie de la Xylocaïne explique que l'on ait cherché à profiter de ses propriétés très intéressantes qui, non sans évoquer immédiatement celles de la procaine, peuvent se schématiser ainsi : stabilisation du système neuro-végétatif, effet analgésique général.

Il était normal que des anesthésiologistes fussent les premiers à injecter ce médicament par voie intraveineuse, après avoir réalisé, grâce à lui, de remarquables anesthésies locales.

L'analyse des facteurs, dont dépend l'intoxication par la Xylocaïne, permet d'en réaliser la prophylaxie par l'introduction lente d'une solution diluée, et, le cas échéant, d'en faire le traitement par l'emploi des barbiturates et de l'oxygénothérapie.

Ces règles étant respectées, la posologie de la xylocaïne intraveineuse se situe entre 0,50 g. à 1 g. pour deux heures.

Nous avons pu expérimenter, dans le service de M. le Professeur J. Sénèque, trois techniques différentes :

- la participation à un véritable « cocktail lytique » ;
- le complément d'une narcose barbiturique ;
- l'anesthésie de base par le mélange Xylocaïne-pentothal.

Il faut souligner la constance des effets généraux pharmacodynamiques de la Xylocaïne, quelle que soit l'anesthésie combinée dont elle fait partie. Cette constatation permet, pour le moins, de penser qu'il est justifié de continuer l'étude des modalités d'application de la Xylocaïne intraveineuse.

Pour synthétiser notre modeste contribution à cette étude, nous croyons pouvoir poser, dès maintenant, quelques principes.

L'utilisation de la Xylocaïne peut être indiquée dans les cas suivants :

— Interventions amenant des déséquilibres neuro-végétatifs importants et interventions réputées choquantes.

— Malades instables au point de vue neuro-végétatif.

— Malades déficients, candidats au choc.

— Interventions dont les suites sont douloureuses.

— Interventions favorisant les complications pulmonaires.

— Malades cardiaques et hypertendus.

— Malades pusillanimes.

— Cas où la morphine est contre-indiquée.

— Malades en traitement sulfamidé.

Les contre-indications sont les suivantes :

— Insuffisances hépatique et rénale graves.

— Absence de matériel d'oxygénothérapie et de barbiturate à action rapide.

Il faut ajouter que, si la Xylocaïne a une action dans la prophylaxie et le traitement précoce d'un état de choc, elle serait inefficace et même contre-indiquée, lorsque le traitement est mis en œuvre tardivement, les effets de l'adrénaline en circulation ayant eu le temps de s'inverser et la Xylocaïne étant, nous l'avons vu, sympatholytique mais non adrénolytique.

On retrouve donc, dans l'ensemble, les mêmes indications et les mêmes contre-indications que celles de la procaine. Deux faits intéressants sont à noter à l'avantage de la Xylocaïne ; l'étalement des effets analgésiques, l'absence d'action antisulfamide.

Vu, et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris.

SARRAILH

Vu. *Le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.*

LÉON BINET

Vu. *Le Président,*

Le professeur J. SENÈQUE.

Bibliographie

- (1) ALLEN F. M., CROSSMANN L. W., LYONS L. V. — Intravenous procaine analgesia. *Anesthesia and Analg.*, janvier-février 1946.
- (2) BAYO J. M., WILDBRANT W. et LAUENER H. — *Helv. physiol. acta*, 6, 875, 1948.
- (3) BJORN H. — *Svensk Tandläkaretidskrift*, 59 suppl., 1946.
- (4) BJORN H. — *Svensk Tandläkaretidskrift*, 40, 771, 1947.
- (5) BJORN H. — *Svensk Tandläkaretidskrift*, 40 881, 1947.
- (6) BJORN et HULTOS. — *Xylocaïne som dentalt terminalanestetikum. En jämförelse med. prokain* Svenska. Läkartidn., 45, 242, 1948.
- (7) BREMER G., EKMANNER S., PERSSON H. et STRANBERG N. — Xylocaïne ett nytt bedövningsmedel. En klinisk prövning i odontologisk praxis. *Sveriges Tandl. förb. Tidn.*, 40, 43, 1948.
- (8) BREMER G., EKMANNER S., PERSSON H. et STRANBERG N. — Xylocaïne a new local anaesthetic. *Brit. Dent. J.*, 81, 278, 1948.
- (9) CIOCATTO E. (Turin, Italie). — Un nuovo anestetico locale la Xilocaïna. *Giorn. Ital. Anesth.*, 15, 85, 1949.
- (10) CULLEN S. C. — *Anesthesia in General Practice*, Chicago, 1948, p. 167.
- (11) DABBS C. H. et SOUTHWORTH J. L. — Xylocaïne for conduction anesthesia. *Curr. res. anesth. et analg.*, 28, 174, 1949.
- (12) ERDTMAN H., LOFGREN IE. — *Svensk. Kem. Tidskr.*, 49, 163, 1937.
- (13) VON EULER U. S. — *Xylocaïne a new synthetic drug*. Stockholm, Hoeggströms, p. 18, 1948.
- (14) FLOWERS C. E., Jr. HELLMAN L. M. et HINGSON R. A. — Continuous peridural anesthesia and analgesia for labor, delivery and cesarean section. *Curr. Res. Anesth. et Analg.*, 21, 181, 1949.
- (15) FRASER R. J. — Intravenous Pentothal-procaine analgesia. *C. R. Anest. a Analg.*, p. 159, mai-juin 1948.
- (16) FRASER R. J. et HAMILTON M. D. — Intravenous Pentothal-procaine anesthesia. *C. R. Anesth. a Analg.*, p. 203-212, juillet-août 1949.
- (17) FRASER R. J. et KRAFT. — Intravenous Pentothal-procaine analgesia. *C. R. Anesth. et Analg.*, p. 282, septembre-octobre 1948.
- (18) FROMMEL E., BECK I. T. et VALETTE F. — L'action pharmacodynamique de la Xylocaïne. *Helv. Physiol. Acta*, 8, 1, 17, 1950.
- (19) FROMMEL E., FAYRE M. et VALETTE F. — *Arch. intern. pharmacodyn.*, 1947, 73, n° 4, p., 355.

- (20) GOLDBERG L. — *Svensk Tandläkartidskrift Pharmacological properties of Xylocaïne*, 40, 819, 1947.
- (21) GOLDBERG L. — Xylocaïne ett nytt lokalanestetikum. Toxicologie och farmakologi. *Svensk Läkartidn*, 45, 107, 1948.
- (22) GOLDBERG L. — Studies on local anesthetics. *Acta Physiol. Scand.*, 18, 1, 1949.
- (23) GORDH T. — Kliniska erfarenheter med Xylocaïn ett nytt *lokalanestetikum*. *Svenska Läkartidn*, 45, 116, 1948.
- (24) GORDH T. — Xylocaïne a new local analgesic. *Anesthesia*, 4, 4, 1949.
- (25) GORDT T. — Xylocaïne. *Nord. Med.*, 42, 1176, 1-49.
- (26) GRAFFNER L. — En ny smärtstillande solva. *Svenska Läkartidn*, 46, 1034, 1949.
- (27) HALPERN B. N., PERRIN G. et DEWS P. B. — *J. Physiologie*, 40, 210 A, 1948.
- (28) HANQUET J. — La rachianesthésie extradurale. *Acta Chir. Belg.*, 47, 554, 1948.
- (29) HANSON I. R. et HINGSON R. — « The use of Xylocaïne, a new local anesthetic in surgery, obstetrics, and therapeutics », A preliminary report. *Current Res. Anesth. and Analg.*, May-June 1950.
- (30) HAZARD R. — La Novocaïne et ses actions pharmacodynamiques. *Progrès Méd.*, 10 septembre 1943.
- (31) HAZARD R. — Action inhibitrice de la Novocaïne dans le domaine du système nerveux autonome. *Presse Méd.*, 24 mars 1945.
- (32) HAZARD R. — *La procaine, réactif pharmacologique et biologique*. Actualités pharmacologiques, Masson, Paris, 1949.
- (33) HINGSON R. A. — Continuous caudal analgesia in obstetrics, surgery and therapeutics. *British med. journal*, vol. 11, p. 777, octobre, 8, 1949.
- (34) HUGUENARD P., STEINBERG R. — La procaine intraveineuse dans le cocktail anesthésique. *Anesthésie et Analg.*, tome VII, n° 2, avril 1950.
- (35) HUGUENARD P., STEINBERG R. — L'analgésie chirurgicale par la procaine intraveineuse. *La Semaine des Hôp. de Paris*, 26^e année, n° 21, 18 mars 1950.
- (36) HULDT S. — Ett nytt dentalt lokalanestetikum. *Odont. För. Tidskr.*, 1, 1948.
- (37) HULDT S. — Adrenalin-koncentrationens betydelse för den lokalanestetika effekten av Xylocaïn. *Odont. Tidskr.*, 56, 365, 1948.
- (38) HULDT S. — Jämförande undersökning över effektiviteten vid dentala plexusanestesi med. Monokain, Intrakain och Xylocaïn. *Odont. Tidskr.*, 56, 381, 1948.
- (39) JACQUOT G., HUGUENARD P., STEINBERG R. — L'anesthésie de base Pentothal-procaïne. *Acta chir. Belg.*, 7, 473, octobre 1949.
- (40) LABORIT H. — Sur l'utilisation de certains agents pharmacodynamiques à action neuro-végétative en période per et post-opératoire. *Acta chir. Belg.*, 7, 485, octobre 1949.
- (41) LABORIT H. — La thérapeutique neuro-végétative du choc et de la maladie post-traumatique. *Presse Méd.*, 58, 9, 138, 11 février 1950.

- (42) LABORIT H. — Réflexions sur la potentialisation des anesthésiques généraux et les anesthésies combinées. *Anesth. et Analg.*, VII, 3, 289, 2981, juin 1950.
- (43) LOFGREN N. — *Ark. Idemi. Miner. Geol.*, 22 A, 18, 1946,
- (44) LOFGREN N. — *Studies on local anesthetics. Xylocaine a new synthetic drug.* Hoeggströms, édit., Stockholm, 1948.
- (45) LOFGREN N. et LUNDQUIST B. — *Svensk. kem. Tidskr.*, 58, 206, 1946.
- (46) LOFGREN N. et FISCHER L. — *Svensk. kem. Tidskr.*, 58, 919, 1946,
- (47) LOFGREN N. et WIDMARK G. — *Svensk. kem. Tidskr.*, 58, 323, 1946,
- (48) PAUTEX J. — *Contribution à l'étude de la Xylocaine.* Thèse Doc. méd. dentaire, Kundig, édit., Genève, 1949.
- (49) QUEVAUVILLER A. — *Un nouvel anesthésique local: la Xylocaine*, tome VII, n° 2, avril 1950.
- (50) RISHOLE L. — Caudalanestesi vid förlossning. Preliminära result med engansdoser av Xylocain. *Nord. Med.*, 41, 674, 1949.
- (51) TACCANI C. — Contributo allo studio di un nuovo anestetico locale Xylocaina. *Giorn. Ital. Anest.*, 11, 194, 1949.
- (52) GILBERT C. R. A., HANSON I. R. et BROWN A. B. — *Intravenous Xylocaine, Preliminary raport from the Department of Obstetrics of the Johns Hopkins Hospital.* Baltimore U. S. A. (communication personnelle).
-

Imprimerie CRÉPIN-LEBLOND et C^{ie},
Moulins

Dépôt légal : 3^e trimestre 1951

N ^o d'impr. :	N ^o d'édit. :
50.133	23.878
